

**ESTUDO DA POTABILIDADE DA ÁGUA E A IMPORTÂNCIA DE SEU
CONTROLE DE QUALIDADE NO FLUXO DE PRODUÇÃO DAS INDÚSTRIAS
FARMACÊUTICAS**

DONALD MOLLUCE

Foz do Iguaçu-PR

2021

**ESTUDO DA POTABILIDADE DA ÁGUA E A IMPORTÂNCIA DE SEU
CONTROLE DE QUALIDADE NO FLUXO DE PRODUÇÃO DAS
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS**

DONALD MOLLUCE

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado ao Curso de Engenharia
Química da universidade Federal de
Integração Latino-Americana, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Engenharia Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª.
Andreia Cristina Furtado e da coorientadora:
Prof^ª. Dr^ª Priscila Ferri Coldebella

DONALD MOLLUCE

**ESTUDO DA POTABILIDADE DA ÁGUA E A IMPORTÂNCIA DE SEU
CONTROLE DE QUALIDADE NO FLUXO DE PRODUÇÃO DAS
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado ao Curso de Engenharia
Química da universidade Federal de
Integração Latino-Americana, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Andréia Cristina Furtado

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Priscila Ferri Coldebella

Prof. Dr. Jiam Pires Frigo

Foz do Iguaçu, 11 de junho de 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois eu não estaria ainda vivo se não fosse por sua graça.

Aos meus pais, Emile e Marie Maud, a meus irmãos, Demson, Miguerlande, Ysguère, Ronaldo, Ousbert, Maranatha Nandy e a todas as pessoas que têm me apoiado para que eu chegasse até a conclusão deste curso.

Agradeço às minhas orientadoras que me acompanharam firmemente no desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso. Agradeço a atenção, a paciência, o incentivo e disponibilização que me deram durante toda essa trajetória.

Aos meus amigos, colegas de faculdade, e todas as pessoas que têm me incentivado e apoiado para concretizar esse sonho.

Aos professores do curso de Engenharia Química que têm contribuído para a minha formação técnica e humana.

A Universidade Federal da Integração Latino-Americana, o corpo docente e administrativos pelo trabalho duro e pela oportunidade oferecida aos estrangeiros cujo eu sou beneficiário.

MOLLUCE, Donald. **ESTUDO DA POTABILIDADE DA ÁGUA E A IMPORTÂNCIA DE SEU CONTROLE DE QUALIDADE NO FLUXO DE PRODUÇÃO DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS**. 2021. 54 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2021.

RESUMO

A indústria farmacêutica faz parte das indústrias que mais consome água dentro dos seus processos de produção e como fonte de utilidade. Todos os tipos de água empregada para este setor tais como: água potável, água reagente, água pura, água ultrapura e água para injetáveis devem estar em adequação com as normas de potabilidade e de purezas vigentes. Devido ao fato que a água é incorporada diretamente ao produto, é de extrema importância garantir a qualidade da água de processo na produção das formas farmacêuticas. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica para avaliar a potabilidade da água e a importância do seu controle de qualidade no fluxo de produção das indústrias farmacêuticas. De acordo com os dados obtidos, verificou-se que os tipos de água de processo nas indústrias farmacêuticas devem estar em conformidade com os parâmetros preestabelecidos nas farmacopeias e nas portarias da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O controle da qualidade da água do processo é garantido por um conjunto de processos de monitoramento contínuo do sistema de produção de água, que visa identificar qualquer desvio dos parâmetros físico-químicos e microbiológicos que não estejam em conformidade com os limites estabelecidos para tais parâmetros, a fim de corrigi-lo. Sendo a água considerada uma fonte de contaminação, caso não seja realizado um controle rigoroso, os produtos farmacêuticos podem sofrer atenuação de suas eficácias e até podem ser tóxicos aos seres humanos e aos animais domésticos.

Palavras-chave: Indústria farmacêutica. Água potável. Tipos de água de processo. Parâmetros físico-químico e microbiológico. Controle de qualidade. Farmacopeia. Vigilância sanitária.

MOLLUCE, Donald. **ESTUDO DA POTABILIDADE DA ÁGUA E A IMPORTÂNCIA DE SEU CONTROLE DE QUALIDADE NO FLUXO DE PRODUÇÃO DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS**. 2021. 54 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, ano.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is one of the industries that most consume water within its production processes and as a source of utility. All types of water used for this sector such as: portable water, reagent water, pure water, ultrapure water, and water for injections must follow the potability and purity standards already established. Since water is incorporated directly into the product, it is extremely important to guarantee the quality of the water used in the production of pharmaceutical forms. The objective of this work was to carry out a literature review to evaluate the potability of water and the importance of its quality control in the production flow of the pharmaceutical industries. According to the data obtained, it was found that the types of process water in the pharmaceutical industries must comply with the parameters pre-established in the pharmacopoeias and in the national sanitary inspection agency. The quality control of the process water is guaranteed by a set of processes of continuous monitoring of the water production system that aims to identify any deviation from the physical-chemical and microbiological parameters that are not in accordance with the limits established in the water to correct it. Since water is considered to be a source of contamination, if strict control is not carried out, pharmaceutical products may suffer attenuation of their effectiveness and may even be toxic to humans and domestic animals.

Key words: Pharmaceutical industry. Potable water. Type of water. Physical-chemical and microbiological parameters. Quality water control. Pharmacopoeias. Sanitary inspection agency.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Unidades de mistura rápida e lenta.....	23
Figura 2 - Fluxograma de ordem de desenvolvimento.....	27
Figura 3 - Fluxograma da água do processo das formas farmacêuticas.....	30
Figura 4 - Fluxo de produção genérica da indústria farmacêutica.....	33
Figura 5 - Processo de fabricação de medicamentos parenterais.....	35
Figura 6 - Fluxograma de produção de água para medicamentos injetáveis.....	37
Figura 7 - Tecnologia de obtenção da água pura na indústria farmacêutica.....	39
Figura 8- Sistema de tratamento de água.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Faturamento do mercado farmacêutico brasileiro no período 2005-2018.....	15
Tabela 2 - Coagulantes primários usualmente empregados.....	24
Tabela 3 - Artigos compreendidos entre 2011 e 2021.....	28
Tabela 4 - Água purificada.....	33
Tabela 5 - Água para preparação de injetáveis.....	34
Tabela 6 - Água ultrapurificada.....	34
Tabela 7 - Custo de implantação de um sistema de tratamento de água por ultrafiltração.....	38

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. OBJETIVO GERAL.....	11
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3. JUSTIFICATIVA.....	12
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
4.1. ORIGEM DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	12
4.2. EVOLUÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL.....	13
4.3. ÁGUA E SUA QUALIDADE.....	15
4.4. TRATAMENTO CONVENCIONAL.....	17
4.4.1. <i>Características Físicas das águas</i>	18
4.4.1.1. Cor.....	18
4.4.1.2. Turbidez.....	18
4.4.1.3. Sabor e Odor.....	19
4.4.1.4. Temperatura.....	19
4.4.1.5. Sólidos.....	19
4.4.2. <i>Características químicas das águas</i>	19
4.4.2.1. Alcalinidade, acidez e salinidade.....	20
4.4.2.2. Potencial hidrogeniônico.....	20
4.4.2.3. Compostos orgânicos.....	21
4.4.2.4. Nitrogênio.....	21
4.4.2.5. Cloretos, ferro e manganês.....	21
4.4.2.6. Dureza total.....	22
4.4.2.7. Oxigênio dissolvido.....	22
4.4.3. <i>Características microbiológicas das águas</i>	22
4.4.4. <i>Coagulação/Floculação</i>	23
4.4.4.1. Coagulantes.....	23
4.4.5. <i>Sedimentação</i>	25
4.4.6. <i>Filtração</i>	25
4.4.7. <i>Desinfecção</i>	26
5. METODOLOGIA.....	26

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	29
6.1. A QUALIDADE DE ÁGUA EMPREGADA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	29
6.1.1. <i>Água potável</i>	31
6.1.2. <i>Água reagente</i>	31
6.1.3. <i>Água purificada</i>	31
6.1.4. <i>Água ultrapurificada</i>	31
6.1.5. <i>Água para injetáveis</i>	32
6.2. FLUXO DE PRODUÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	32
6.2.1. <i>Produção de fármacos parenterais</i>	35
6.2.2. <i>Água de preparação de injetáveis</i>	36
6.3. VOLUME DE ÁGUA USADA NA PRODUÇÃO FARMACÊUTICA.....	37
6.4. CUSTO DO TRATAMENTO DE ÁGUA.....	38
6.5. TECNOLOGIA FABRIL.....	38
6.5.1. <i>Problemática da qualidade da água de processo</i>	40
6.6. CONTROLE DE QUALIDADE DA ÁGUA DE PROCESSO.....	41
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
8. REFERÊNCIAS.....	43

1. INTRODUÇÃO

A Engenharia vem cada vez mais simplificando a nossa vida, solucionando os problemas do dia a dia. Hoje, graças aos avanços na Engenharia, podemos combater doenças antes incuráveis, enfrentar problemas de sustentabilidade, evitar a destruição da biodiversidade, antecipar as catástrofes climáticas, produzir em grande escala industrial para suprir a necessidade dos seres humanos. Esses avanços fazem parte do valor intrínseco da Engenharia, pois assim como os problemas nunca deixarão de existir, a Engenharia também não pode parar de promover soluções inovadoras para as situações que se apresentem.

Por exemplo, segundo o jornal Oxford Academic, a Organização das Nações Unidas (ONU) nas suas ditas missões de paz no Haiti, devido à disposição inadequada dos efluentes dos esgotos não tratados de seus centros de estabelecimentos despejados no rio de Mirebalais localizado no Plateau Central, contaminaram todas as fontes de água dos 10 departamentos do Haiti, com o vírus do cólera. A contaminação endêmica, já registrou mais de 810,000.00 de contaminados com registro do número de mortos em torno de 10,000.00 (GUILLAUME *et al.*, 2018).

Esse fato expõe claramente que a manutenção da qualidade da água é de importância primordial para a sobrevivência da humanidade e para o desenvolvimento de suas atividades, muitas delas cotidianas. Padrões de qualidade preestabelecidos pelos órgãos de vigilância sanitária devem ser respeitados.

A necessidade de água potável é muito importante também para o setor industrial. A qualidade da água tem uma influência direta na qualidade dos produtos obtidos. As indústrias demandam maior uso da água nas atividades de produção. A indústria farmacêutica é o ramo da indústria que mais consome água. Além disso, o setor também tem como requisito o elevado padrão na qualidade da água, para garantir a qualidade dos fármacos produzidos (TIET, 2017).

A etapa de produção é desenvolvida em função da finalidade do medicamento, como: produção de sólidos orais, microgrânulos, semi-sólidos, líquidos orais e suspensões, produção de colagenase. Um medicamento é nada mais do que um produto farmacêutico obtido com finalidade curativa, profilática, paliativos ou fins diagnósticos. Para

a obtenção de tais medicamentos existem um conjunto de insumos a ser empregado tais como: os princípios ativos, os adjuvantes, os excipientes e água (LUTEBARK, 2010).

Nas diversas unidades de produção, o custo dos medicamentos depende dos controles dos tipos de impurezas. Dentre os insumos citados acima, a água é um elemento indispensável na produção de medicamentos, estando presente na composição das diversas formas farmacêuticas, quer sejam líquidas, sólidas, na limpeza de equipamentos e materiais de fabricação, no resfriamento, em instalações sanitárias, cozinhas e refeitórios (CARDOZO, 2017).

Alguns produtos exigem uma qualidade significativa da água a ser empregada para não comprometer a eficácia dos medicamentos e causar doenças aos seus usuários. Por ser um elemento tão importante do fluxo de produção e sabendo que ela é susceptível a contaminação química e biológica, a água se torna um dos elementos de maior preocupação quanto as boas práticas de fabricação. Por isso o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a qualidade da água potável e a eficiência de seu controle de qualidade no fluxo de produção das indústrias farmacêuticas.

2. OBJETIVOS

Neste tópico são apresentados o objetivo geral e os objetivos específicos para a realização deste trabalho.

1.1. OBJETIVO GERAL

O presente estudo de revisão bibliográfica tem como objetivo avaliar os parâmetros de qualidade da água potável e a eficiência dos processos de tratamento da água empregada na produção de fármacos, visando garantir o controle de qualidade do fluxo de produção da indústria farmacêutica.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos temos:

- Realizar a pesquisa bibliográfica sobre o tema de estudo;
- Realizar um levantamento de dados de consumo de água no fluxo de produção da indústria farmacêutica;

- Avaliar a qualidade de água empregada na indústria farmacêutica;
- Avaliar o custo para os tipos de tratamento de água empregada;
- Avaliar a tecnologia fabril;
- Avaliar a problemática do controle contínuo da qualidade de água na indústria farmacêutica

3. JUSTIFICATIVA

A Água usada na produção de fármacos passa por diversos tratamentos, dependendo da qualidade exigida em cada etapa do processo produtivo. Os processos para a remoção de contaminantes podem variar desde uma simples filtração até processos que fazem uso de tecnologias mais avançadas. Em geral o processo de tratamento de água empregado depende da qualidade da água da fonte de abastecimento e da qualidade mínima requerida para sua aplicação. Por isso, os tipos de água empregados na indústria devem respeitar critérios preestabelecidos (SANITÁRIA, 2010). Assim, conhecer a qualidade da água empregada nas indústrias farmacêuticas e a eficiência dos processos de tratamento empregados, são ações fundamentais para garantir a eficiência dos processos produtivos e a qualidade dos produtos.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Essa seção apresenta os temas pertinentes à revisão bibliográfica, referente aos principais itens abordados no desenvolvimento do trabalho.

1.3. ORIGEM DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica surgiu a partir de desenvolvimento de pesquisa científica, aliados ao processo de industrialização e estratégia de marketing dessas empresas. A Europa e os Estados Unidos são considerados os polos de desenvolvimento da indústria farmacêutica. Os primeiros produtos comercializados foram obtidos das indústrias de produtos químicos e dos pequenos boticários. Hoje, as produções farmacêuticas seguem as regras preestabelecidas nas farmacopeias e a primeira é datada de 1498 (LEMOS, 2008).

Iniciada de forma artesanal, a indústria farmacêutica hoje está plenamente desenvolvida, produzindo medicamentos e substâncias que atuam como princípios ativos nestes. A indústria farmacêutica é um setor amplo, complexo e altamente lucrativo. Somente no ano de 2019, o mercado de produção farmacêutica movimentou em torno de USD 324,42 bilhões. A expectativa de crescimento para o setor é de 13,74% entre 2020 e 2027 (SITTIG, 2020).

A indústria farmacêutica se dedica a pesquisa, desenvolvimento, fabricação e distribuição de medicamentos. Dentre as suas principais atividades estão: fabricação de especialidades farmacêuticas alopáticas (com efeito contrário a doença) e homeopáticas (Estimula o corpo no processo de cura), produção de soros, vacinas e contraceptivos, Desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, transformação de sangue e fabricação de seus derivados, fabricação de açúcares quimicamente puros, preparação farmacêutica e intermediários para a produção de farmoquímicos, processamento de glândulas e fabricação de seus extratos, fabricação de kits e preparação de diagnósticos para médicos, produção de curativos, bandagens, algodão, gases impregnados para qualquer substância, fabricação de medicamentos que não tenham o caráter de especialidade (água oxigenada, tintura de iodo, etc.), fabricação de vacinas veterinárias e antiparasitárias (FIA, 2020).

1.4. EVOLUÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

O mercado farmacêutico tem uma evolução diferente em cada país e vale salientar como esse setor tem evoluído no Brasil. A indústria farmacêutica tem se destacado no Brasil ao mesmo tempo em que se deu o desenvolvimento industrial do país com as políticas públicas dedicadas a impulsionar esse crescimento. No início, as atividades eram realizadas pelos boticários, para logo evoluir em setores como farmácias e laboratórios farmacêuticos. Em meados de 1889, já havia no Brasil 35 laboratórios farmacêuticos como, por exemplo, os Institutos de patologia de Manguinhos, o Pasteur e o Butantã, todos produzindo medicamentos de origem vegetal, mineral, e até animal (SILVA; CALIARI, 2016).

O Instituto Butantan foi o primeiro laboratório no Brasil a atuar na produção de vacinas para combater a varíola e a peste. Em 1930, surgiram as primeiras empresas com características industriais, além da implementação de Instituições de pesquisa e de desenvolvimento de medicamentos. No entanto, apenas no ano 1950, durante o governo de

Juscelino Kubitschek que o setor viveu um crescimento real, com a abertura financeira, econômica e comercial, promovida pelas políticas públicas de subvenções governamentais, e o mercado nacional passou a receber máquinas sofisticadas (FIA, 2020).

De acordo com LIMA; CAVALCANTI FILHO, (2007), após a primeira guerra mundial, a indústria farmacêutica se modernizou no Brasil graças à crescente capacidade da indústria local e a importação de matérias-primas e de bens de produção. De acordo com o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (SINDUSFARMA, 2018), em 1920 a indústria farmacêutica ocupava a quarta posição entre os setores mais relevantes do país. O mercado nacional sofreu com a presença das empresas internacionais provenientes da França, Alemanha, Estados Unidos, Inglaterra e Suíça, e em 1950 algumas empresas locais se fundiram com estrangeiras e outras foram vendidas (SILVA; CALIARI, 2016).

As indústrias farmacêuticas transnacionais, ao chegar no Brasil nos anos 1940 e 1950, tornaram tanto a economia como a indústria farmacêutica vulneráveis para as empresas nacionais. Em 1980, a Constituição Federal passou a garantir o acesso universal e igualitário a saúde como direito de todos. Contudo, apesar de tais declarações garantindo o acesso à saúde, o setor farmacêutico era ainda dependente das indústrias transnacionais tendo um caráter de oligopólio, com uma estimativa de 70% de controle do mercado farmacêutico nacional. Foi apenas no início do século XXI, com o apoio financeiro do Banco de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), por meio de investimentos na produção de medicamentos genéricos, fitoterápicos e biotecnológicos, que a indústria farmacêutica brasileira alcançou sua verdadeira consolidação (KORNIS; BRAGA; DE PAULA, 2014).

Desde a década de 1990, o setor farmacêutico brasileiro adquiriu uma nova configuração no pelos processos de aquisições e fusões e com a promulgação da Lei dos Genéricos sobre a expiração de patentes que concedeu o direito de produção de medicamentos genéricos pelas indústrias nacionais (GARDUÑO VERA, 2005).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA, atualmente o mercado farmacêutico brasileiro é dominado pelas seguintes empresas: Grupo Sanofi, Grupo E.M.S, Grupo Sandoz, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, Grupo Aché/Biosintética, Grupo Hypermarcas, Grupo Eurofarma/Momenta, Fundação Oswaldo Cruz, Grupo Pfizer, Grupo Johnson & Johnson (INTERFARMA, 2019). Conforme dados apresentados na Tabela 1, o mercado farmacêutico brasileiro está em constante expansão.

Tabela 1 - Faturamento do mercado farmacêutico brasileiro no período 2005-2018.

Ano	Faturamento Nacional (bilhões R\$)
2005	21,89
2006	24,06
2007	25,02
2008	27,03
2009	30,59
2010	32,26
2011	32,94
2012	40,76
2013	41,36
2014	47,85
2015	53,58
2016	63,55
2017	69,49
2018	76,20
Total 2005-2018	586,57

*Faturamento proveniente do Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

Fonte: Adaptado do INTERFARMA, 2019.

O mercado farmacêutico brasileiro cresceu em torno de 10 % em 2018 chegando a faturar 76,20 bilhões de reais. Apesar desse crescimento em 2018, ainda falta muito a fazer para o setor farmacêutico fortalecer sua posição no ranking mundial dominado até hoje pelos Estados Unidos e conquistar uma posição financeira mais interessante sabendo que a previsão de gasto global com medicamentos pode ultrapassar US\$ 1,5 trilhão em 2023 (INTERFARMA, 2019).

1.5. ÁGUA E SUA QUALIDADE

A água ocupa aproximadamente 75% da superfície terrestre. A quantidade de água disponível no planeta é estimada entre $1,36 \times 10^9$ a $1,46 \times 10^9$ km³, com 97%

correspondendo aos mares, oceanos e lagos de água salgada (LIBÂNIO, 2010). Ela é também a substância mais abundante do corpo humano representando aproximadamente 98% para certos animais e plantas.

De acordo com Richter e Netto (1991), inúmeras são as impurezas encontradas na água. Algumas podem ser inofensivas, poucas desejáveis e outras extremamente perigosas com o vírus, bactérias, parasitos, substâncias tóxicas e elementos radioativos. Como um elemento indispensável para a vida, a água deve estar disponível tanto em quantidade quanto com qualidade, para abastecer as comunidades e ser empregadas para fins de produção. Em virtude desse objetivo foi elaborado normas que tratam dos padrões de qualidade da água a ser atingidos para consumo humano. Essas normas são diferentes de um país para outro, e no caso do Brasil elas são elaboradas pelo Ministério da Saúde e estão disponíveis pela Portaria nº5. /2017 (BRASIL, 2017).

De acordo com Silvia (2005), as pequenas cidades, os municípios longe das grandes capitais e, as zonas rurais são aquelas que mais sofrem com problemas relacionados à contaminação da água. Muitos são os países que sofrem por problemas relacionados às condições hídricas, ferindo o direito de acesso à água potável. Um caso típico desse problema é a quantidade de infectados pelo cólera registrados no Haiti no início do ano 2010, um fato inerente ao consumo de água não potável e à falta de estrutura de saneamento (GUILLAUME *et al.*, 2018).

Casos como este reforçam a necessidade do tratamento adequado e um sistema contínuo de controle de qualidade da água, a fim de evitar doenças provenientes de água de má qualidade. As pesquisas revelam que mais de 40 enfermidades podem ocorrer em consequência de presença de substâncias tóxicas na água. As doenças mais comuns de transmissão são apresentadas no Quadro 1 (RICHTER; NETTO, 1991).

Quadro 1: Doenças transmitidas devido ao consumo de água não potável.

DOENÇAS	AGENTES CAUSADORES
Febre tifoíde	Salmonella tifoíde
Febres paratifóides	Salmonelas paratifóides
Disenteria bacilar	Bacilo disentérico
Disenteria amebiana	Entamoeba histolítica
/Cólera	Vibrião de cólera
Diarréia	Enterovírus, E.Coli
Hepatite infecciosa	Vírus tipo A
Giardiose	Giárdia Lamblia

Fonte: RICHTER; NETTO, 1991

Existem diversas tecnologias empregadas no tratamento de água. Dentre essas tecnologias, podemos enumerar a filtração em múltiplas etapas, dupla filtração, filtração direta ascendente, Filtração direta descendente, floto-filtração, tratamento avançado, tratamento convencional, dentre outras. Neste trabalho será abordado o tratamento convencional junto com os tratamentos avançados empregados para a água usada nas produções de formas farmacêuticas.

1.6. TRATAMENTO CONVENCIONAL

Basicamente, qualquer tecnologia de tratamento envolve três etapas ou operações unitárias: clarificação, filtração e desinfecção. O tratamento convencional consiste num processo de combinação das etapas de clarificação, envolvendo as tecnologias de coagulação, floculação, e decantação/flotação onde acontece a remoção de sólidos suspensos e de parcela de sólidos dissolvidos. Na etapa da filtração ocorre a remoção de sólidos

dissolvidos e microrganismos, e a desinfecção tem o papel de inativar microrganismos ainda presentes, como bactérias e vírus (LIBÂNIO, 2010).

Porém, nem toda fonte de água vale ser tratada, tomando-se em conta os parâmetros econômicos, a eficiência de remoção requerida e a presença de determinados agentes de poluição. Assim, antes da escolha da tecnologia de tratamento é de extrema importância conhecer as características da água bruta. As impurezas da água são classificadas segundo seus parâmetros de qualidade, em função de suas características físicas, químicas e biológicas (AWWA, 1999 apud BRASIL, 2006).

1.6.1. Características Físicas das águas

Segundo Pradillo (2016) as características físicas das águas são perceptíveis pelos sentidos tais como a visão, o olfato e o paladar, e está diretamente ligada com o aspecto “estético” da água. Elas são de pouca importância sanitária e de fácil determinação. As principais características físicas da água são: Cor, Turbidez, Sabor e Odor, Temperatura, Sólidos.

4.4.1.1. Cor

A cor é uma característica da água relacionada à presença de substâncias orgânicas dissolvidas ou em suspensão, como também substâncias inorgânicas como ferro, manganês, dentre outras. A cor é resultado da reflexão da luz nos coloides de tamanho de 1 μm , finamente dispersos na água e pode ser classificada de cor aparente, que consiste em suspensos que são facilmente removidos por centrifugação e cor verdadeira ou residual, que consiste em substâncias não removidas. A remoção de cor pode ser realizada empregando um processo de coagulação química ou oxidação química. A legislação prevê os limites de cor detectáveis atribuídas a água potável através da portaria 2914 (LIBÂNIO, 2010).

4.4.1.2. Turbidez

A turbidez tem sua origem nas partículas em suspensão ou coloides de tamanhos variados presentes na água. Tais partículas absorvem a luz, dando à água uma aparência nebulosa. Ela pode ser causada por lodo, descarga de esgoto industrial, descarga de esgoto doméstico, presença de microrganismos etc. A medida da turbidez pode ser obtida empregando um turbidímetro ou nefômetro tendo como unidade UNT (LIBÂNIO, 2010).

4.4.1.3. Sabor e Odor

Sabor e odor são características relacionadas uma à outra, pois a sensação do sabor tem sua origem no odor. Uma água sem odor geralmente é considerada isenta de contaminantes, no entanto, a presença de odor como o do sulfeto de hidrogênio indica a decomposição de substâncias orgânicas nesta. Os compostos orgânicos degradados pelas atividades dos microrganismos e algas são geralmente responsáveis pelo mau odor notado nas águas (PRADILLO, 2016).

4.4.1.4. Temperatura

A temperatura da água tem importância devido a sua influência em diversos parâmetros tais como as reações de hidrólise do coagulante, eficiência de desinfecção, solubilidade dos gases, desempenho das unidades de mistura rápida, floculação, sedimentação, filtração, sensação de sabor e odor (RICHTER; NETTO, 1991). Além disso, temperaturas elevadas da água promovem o crescimento microbiano, mesmo não sendo estabelecida uma temperatura máxima de consumo pelos padrões de potabilidade de água nas legislações brasileiras. No Canadá a temperatura de consumo é limitada a 15°C (HELLER; PÁDUA, 2010).

4.4.1.5. Sólidos

Em geral, à exceção dos gases dissolvidos, todas as impurezas presentes na água, contribuem para a carga de sólidos. Assim os sólidos são classificados em função das dimensões das partículas, como sólidos em suspensão (sedimentáveis e não sedimentáveis) e sólidos dissolvidos (coloides). Outra classificação é em função de suas características químicas, sendo os sólidos classificados em sólidos voláteis e fixos que são determinados em função da temperatura (HELLER; PÁDUA, 2010).

1.6.2. Características químicas das águas

Richter e Netto (1991) afirmam que as análises químicas permitem determinar de forma mais precisa as propriedades de uma amostra, por isso, o emprego dessas análises é de grande importância tanto do ponto de vista sanitário como econômico. As análises químicas têm uma grande influência na escolha da tecnologia de tratamento. As diversas propriedades químicas da água comumente analisadas são: Alcalinidade, acidez,

salinidade, potencial hidrogeniônico, compostos orgânicos, nitrogênio, ferro e Manganês, Cloreto, Dureza Total, Oxigênio Dissolvido.

4.4.2.1. Alcalinidade, acidez e salinidade

A acidez e a alcalinidade são relacionadas com a capacidade da água de neutralizar ácidos e bases, respectivamente. Segundo Libânio (2010) a alcalinidade traduz a capacidade de neutralizar ácidos ou a capacidade de minimizar variações de pH. A alcalinidade da água é devido a presença de carbonatos (CO_3^{2-}), bicarbonatos (HCO_3^-) e hidróxido (Na, K, Mg, Ca). Tal característica não tem significado sanitário, mas está diretamente relacionada ao êxito do processo de coagulação, uma vez que minimiza variações significativas do pH.

A acidez da água, por sua vez, é devido a presença dos ácidos fúlvicos, húmicos e sais de metais hidrolisados, como ácidos fortes. É importante conhecer a acidez da água para dosar a adição de alcalinizante e manter a estabilidade do processo. Quanto a salinidade, ela representa a presença de sais neutros tais como os cloretos e sulfatos de cálcio, magnésio ou os outros tipos de sais dissolvidos que conferem à água o gosto salino e suas propriedades laxativas (HELLER; PÁDUA, 2010).

4.4.2.2. Potencial hidrogeniônico

O potencial Hidrogeniônico consiste na concentração dos íons H^+ e representa a intensidade das condições ácidas ou alcalinas do ambiente aquático. O pH é o parâmetro de maior frequência de monitoramento nas operações das Estações de Tratamento de Água (ETA) pela interferência em diversos processos e operações unitárias. Ele é um parâmetro chave no processo de coagulação, o processo de desinfecção química. O pH influi no grau de solubilidade de diversas substâncias, na intensidade da cor, distribuição de formas livres e ionizadas dos compostos químicos, na definição do potencial de toxicidade de diversos elementos. O pH pode ser medido por meio de um pHmetro. Os padrões de potabilidade nacional e da OMS estabelecem um amplo intervalo (6,0 a 9,5) para o pH da água tratada (LIBÂNIO, 2010).

4.4.2.3. Compostos orgânicos

Segundo Heller e Pádua (2010), os compostos orgânicos presentes nas águas podem ser de origem natural e antrópicas. Dentre os compostos orgânicos de origem natural, têm-se os microrganismos, os hidrocarbonetos, as substâncias húmicas, as substâncias não húmicas constituídas dos carboidratos, proteínas, aminoácidos, gorduras, graxas e ácidos orgânicos de baixa massa molecular. Por outro lado, devido à complexidade das atividades industriais, torna-se muito difícil enumerar e quantificar os compostos orgânicos de origem antropológica provenientes desse ramo de atividade. Mas, considerando o grau de periculosidade das substâncias empregadas pelas indústrias é de suma importância a determinação da natureza das substâncias orgânicas potencialmente prejudiciais à vida humana. Assim, uma quantificação geral dessas substâncias pode ser obtida através da medida do carbono orgânico total (COT). Também uma medida do halogenado total pode indicar a presença de compostos halogenados na água que são as principais causas de câncer. Para isso, a portaria nº 5/2017 estabelece limite para os compostos orgânicos presentes na água de consumo humano.

4.4.2.4. Nitrogênio

A quantidade de nitrogênio é um parâmetro muito importante na determinação do grau de poluição da água. O nitrogênio pode ser encontrado nas suas diversas formas, orgânico, amoniacal, nitritos e nitratos, que revelam o grau de poluição do corpo de água. As concentrações de íons nitrato, nitrito e as formas oxidadas indicam poluição remota, porém a presença de nitrogênio orgânico e amoniacal é prova de poluição recente (RICHTER; NETTO, 1991).

4.4.2.5. Cloretos, ferro e manganês

Elementos como o ferro e o manganês, mesmo em pequenas concentrações são capazes de causar cor, sabor e odor na água. O cloreto é um indicador de poluição e encontrado dissolvido na água, em menores concentrações que os outros sais podem conferir um sabor salgado a ela. Devido a essas características, são previstos pelas normas estabelecidas pela portaria nº 5/2017 os limites de 200 mg. L⁻¹, 0,3 mg. L⁻¹ e de 0,1mg. L⁻¹ de cloreto, ferro e manganês, respectivamente, nas águas tratadas (RICHTER; NETTO, 1991).

4.4.2.6. Dureza total

A dureza é proporcional ao conteúdo de sais de magnésio e cálcio presentes na água. Em teores elevados pode conferir a água um sabor desagradável, efeito laxativo e redução da formação de espuma de sabão considerado como inconveniente econômico. Ela é expressa em termos de CaCO_3 e é classificada de dureza carbonatada e não carbonatada dependendo do ânion com o qual está associado (RICHTER; NETTO, 1991). A Portaria nº.5/2017 do Ministério da Saúde, o OMS, e a legislação Americana, estabelecem o valor máximo de 500 mg. L^{-1} para a dureza total de água de consumo humano (LIBÂNIO, 2010).

4.4.2.7. Oxigênio dissolvido

Para Libânio (2010) a concentração de oxigênio dissolvido é considerada o parâmetro mais importante para expressar a qualidade de um ambiente aquático. O oxigênio é essencial a todas as formas de vida aquática e o teor deste varia em função da temperatura, turbulência, atividade fotossintética das algas e plantas e com a pressão atmosférica. A quantidade de oxigênio que a água pode conter é estimada em 9,1 mg. L^{-1} a 20°C. Se denota o caráter límpido de uma água com a sua saturação em teor de oxigênio, porém deve-se tomar cuidado com a formação de corrosão quando o oxigênio dissolvido está em companhia de CO_2 .

1.6.3. Características microbiológicas das águas

O foco principal do tratamento da água é evitar problemas em decorrência do seu consumo. Os riscos à saúde mais eminentes originam-se da presença de microrganismos causadores de doenças gastrointestinais brandas até doenças fatais. Alguns dos microrganismos presentes na água como bactérias, vírus e protozoários são patogênicos. Outros como algas são responsáveis pelo odor, sabor na água e a colmatação de filtros.

As características bacteriológicas são determinadas por exames bacteriológicos (protozoários, vermes) e hidrofóbicos (algas, bactérias). Um parâmetro indicador da possibilidade de existência de microrganismos patogênicos responsáveis pela transmissão de doença hídrica é o teste de coliformes. Heller e Pádua (2010) afirmam que o indicador de contaminação é a presença de *Escherichia coli*. Assim, segundo a portaria nº 5/2017, a ausência de coliformes é a prova de uma água bacteriologicamente potável. A fim

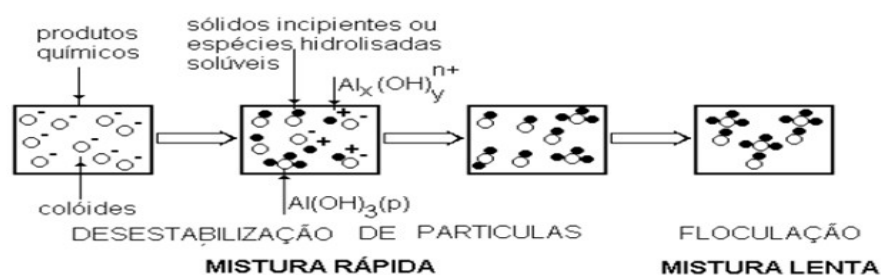
de tornar a água potável pode ser feito o uso do tratamento convencional que consiste nas etapas de coagulação, floculação, sedimentação, filtração e desinfecção (BRASIL, 2017).

1.6.4. Coagulação/Floculação

A coagulação e a floculação são etapas do tratamento que têm por objetivos a otimização da remoção de partículas em suspensão e coloidais antes das etapas de sedimentação e filtração (DIHANG, 2007). Segundo Libânio (2010) a fase de coagulação consiste na desestabilização das partículas coloidais e suspensas, resultantes de processos físicos e reações químicas na presença de agentes coagulantes.

A desestabilização das partículas é devido à eliminação ou redução das forças de repulsão comumente chamado de potencial zeta. Após a desestabilização do sistema as partículas se agregam através de agitação mecânica que favorece a colisão delas. Essa agitação ocorre em duas fases; inicialmente o sistema é submetido a uma agitação rápida que favorece a mistura reacional e a colisão das partículas desestabilizadas na unidade de mistura rápida, seguida da floculação, que acontece na unidade de mistura lenta, com a formação de pequenos flocos provenientes do sistema desestabilizado. Sob efeito de transporte de fluido, os flocos tendem a formar partículas maiores que sedimentam por gravidade (DIHANG, 2007). Um exemplo das unidades de mistura rápida e lenta pode ser visto na Figura 1.

Figura 1- Unidades de mistura rápida e lenta



Fonte: Di Bernardo (2005).

4.4.4.1. Coagulantes

A característica fundamental de um coagulante advém de sua capacidade de produzir precipitados e espécies hidrolisadas em dissociação no meio aquoso. Ao longo das últimas décadas diversos sais como ferro e alumínio têm sido empregados como coagulantes junto com os polímeros orgânicos como coagulantes primários. Na Tabela 3 estão listados os coagulantes inorgânicos mais comumente utilizados no tratamento de água.

Tabela 2 - Coagulantes primários usualmente empregados

Nome comercial	Al ₂ O ₃ ou Fe (%)	Dosagens usuais (mg/L)	Disponibilidade
Sulfato de alumínio	3 a 17,1	10 a 60	Sólido ou líquido
Cloreto férrico	2 a 14	5 a 40	Líquido (39 a 45 %)
Sulfato ferroso clorado (Caparosa Clorada)	0 a 12,5	5 a 25	Líquido (16 a 20 %)
Sulfato férrico		5 a 40	Sólido e líquido (17%)
Cloreto de polialumínio	a 10,5	< 10	Sólido

Fonte: Libânio (2010).

Tendo em vista o papel da coagulação no processo de tratamento convencional, é de suma importância determinar a dosagem adequada de coagulante a ser aplicado no tratamento em função da qualidade da água bruta. Para isso, se faz o uso de certas técnicas tais como: medidas do potencial zeta, métodos de inteligência artificial, redes neurais artificiais e ensaio de jar-teste para atingir esse objetivo. Apesar da existência destas técnicas, é importante ressaltar que não existe dosagem ótima de coagulante nem do pH, apenas valores combinados de coagulante e pH apropriados em função das características da água bruta a ser tratada (SANTOS *et al.*, 2017).

Conforme VALVERDE (2014) o uso extensivo dos coagulantes químicos no tratamento de água pode ser prejudicial à saúde humana, pela presença de substâncias químicas residuais na água, tais como o alumínio. Em virtude desse problema diversas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de substituir os coagulantes químicos por coagulantes orgânicos (ABALIWANO; GHEBREMICHAEL; AMY, 2008; DALEN *et al.*, 2009; AMAGLOH; BENANG, 2009; MADRONA *et al.*, 2010; PRITCHARD *et al.*, 2010a; GIDDE, BHALERAO; MALUSARE, 2012; MANGALE *et al.*, 2012; PISE; HALKUDE, 2012; VALVERDE *et al.*, 2013; BONGIOVANI *et al.*, 2014).

1.6.5. Sedimentação

Segundo Libânio (2010) a sedimentação junto com a flotação consiste na operação unitária que geralmente traduz a eficiência das etapas precedentes. Nesta etapa, os flocos formados anteriormente se depositam pela ação da gravidade. A sedimentação das partículas proporciona a clarificação do meio líquido, ou seja, a separação das fases líquidas e sólidas. O tempo necessário para a etapa de clarificação depende da velocidade de sedimentação que por si depende da qualidade da água e dos parâmetros físicos das etapas de coagulação e floculação (DI BERNADO, DANTAS, VOLTAN, 2011).

1.6.6. Filtração

A filtração tem como função principal a remoção das partículas responsáveis pela cor e turbidez, cuja presença reduziria a eficácia da desinfecção na inativação de microrganismos patogênicos (LIBÂNIO, 2010). Nas estações convencionais, cabe à filtração a função mais relevantes por se constituir a etapa na qual as falhas das etapas anteriores são corrigidas assegurando a qualidade da água.

De modo geral, a filtração é o processo final de remoção de impurezas realizado em uma ETA e, portanto, o principal responsável pela produção de água com qualidade que atenda aos padrões de potabilidade. Após certo tempo de funcionamento é necessário a lavagem do filtro que pode sofrer de colmatação (DI BERNADO; DANTAS; VOLTAN, 2011).

Em linhas gerais, as técnicas de tratamento podem ser divididas em dois grupos: as que se baseiam na filtração rápida e as que se baseiam na filtração lenta. Nesta última, a velocidade com que a água atravessa o filtro é baixa, geralmente entre 3 e 4 m³/m².dia. Na filtração rápida a velocidade de água é superior a este valor. Nos tratamentos convencionais o filtro mais empregado é o filtro rápido. Neste, o meio filtrante é constituído de uma camada simples de antracito, dupla camada (areia e antracito) ou tripla camada (granada, areia e antracito) com taxa nominal de filtração compreendida entre 120 a 360 m³/m².dia para filtro de uma camada e de 240 a 600 m³/m².dia para filtros de camada dupla. No entanto, a taxa deve ser adotada em conformidade com a granulometria dos materiais filtrantes que, sempre que possível deve ser determinado por meio de filtro piloto (RICHTER; NETTO, 1991).

Na quase totalidade dos filtros empregados no tratamento de água o meio filtrante assenta-se sobre camada de cascalho denominado camada-suporte e o material mais denso é colocado na parte inferior e o menos denso na parte superior. No Brasil utiliza-se quase exclusivamente filtro simples de areia ou areia e antracito de dupla camada (LIBÂNIO, 2010).

O sucesso da filtração na remoção de impurezas é possível graças aos mecanismos de transportes e aderência. Os seguintes itens consistem nos mecanismos de transportes que atuam simultaneamente: sedimentação, interceptação, difusão, forças hidrodinâmicas, Impacto inercial. Por outro lado, o mecanismo de aderência congrega as forças de Van der Waal, interações eletrostáticas, pontes de hidrogênio e adsorção específica (LIBÂNIO, 2010).

1.6.7. Desinfecção

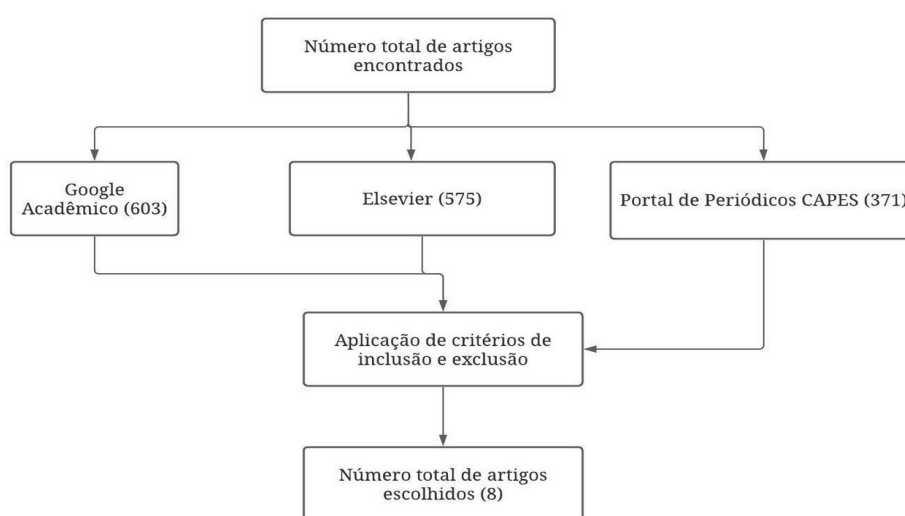
A desinfecção é a última etapa do tratamento convencional, após o qual a água é distribuída para fins de consumo humano ou industrial. A desinfecção consiste na adição de um agente desinfetante físico ou químico para a destruição dos microrganismos não removidos pelos processos anteriores. Os desinfetantes comumente empregados nesta etapa são cloro e derivados. O ozônio também é empregado na etapa de desinfecção desde 1893. A radiação ultravioleta não pode ser deixada de lado como metodologia de desinfecção (SOUZA et al., 2012). A fim de garantir a potabilidade da água, foram definidos parâmetros microbiológicos e físico-químico pela portaria nº5/2017 que são apresentados em anexo. O respeito a esses parâmetros é fundamental, pois a água potável é um insumo de alta valor utilizado na indústria farmacêutica (BRASIL, 2017).

5. METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido no período de janeiro a julho 2021 por meio de uma pesquisa bibliográfica sistematizada nas seguintes fontes: Google Acadêmico, livros, Portal de periódicos Capes, Elsevier. Para a revisão, foram empregadas palavras chaves tais como: “indústria farmacêutica”, “água potável”, “custo de tratamento de água”, “tecnologia fabril indústria farmacêutica”, “consumo de água na indústria farmacêutica”, “controle de qualidade de água”.

Foram estabelecidos os critérios de inclusão de artigos científicos, excluindo teses e dissertações; em relação à data de publicação, optou-se pelo período entre 2011 e 2021. Inicialmente, a pesquisa utilizando as palavras chaves definidas resultaram em um total de 1549 publicações (Portal de periódico Capes: 371, Google Acadêmico: 603 e Elsevier: 575), artigos científicos publicados entre os anos de 2011 e 2021. A Figura 2 abaixo apresenta o fluxograma de desenvolvimento da metodologia.

Figura 2 - Fluxograma de ordem de desenvolvimento



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Após a leitura dos artigos, foram selecionados apenas aqueles relacionados à indústria farmacêutica. Também foram considerados as normas relativas às boas práticas de fabricação na elaboração desse trabalho.

Conforme MORAES (1999), a análise de conteúdo constitui uma metodologia de pesquisa empregada para descrever e interpretar o conteúdo de todo tipo de documento. No que diz respeito a este trabalho, as análises estão em adequação com os objetivos da pesquisa. Assim, as unidades desenvolvidas apresentam a temática relativa a cada objetivo específico.

A amostra final totalizou 8 artigos que são apresentados na Tabela 3. Em função do conjunto de artigos, livros e outros dados selecionados durante a revisão, foram definidos cinco itens de análise para desenvolvimento do trabalho: I) Avaliar a qualidade de água empregada na indústria farmacêutica; II) Dados de consumo de água do fluxo de

produção da indústria farmacêutica; III) Avaliar o custo para os tipos de tratamento; IV) Avaliar a tecnologia fabril; V) Avaliar a problemática do controle contínuo da qualidade de água.

Tabela 3 - Artigos compreendidos entre 2011 e 2021

Título	Autor	Ano	Base de dados
Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse	Raquel Ibáñez, Virendra K. Rathod, and Kumudini V. Marathe Chandrakanth Gadipelly, AntíaPérez-González, Ganapati D. Yadav, Inmaculada Ortiz	2014	CAPES
Uso de água tratada por osmose reversa para a geração de vapor em indústria de tabaco	Carlos Alberto Klimeck Gouvêa, Ana Lúcia Berreta Hurtado, Rivelino Francisco Borzio, Marchiel Augusto Folletto.	2012	Google Acadêmico
Water efficiency and safe re-use of different grades of water - Topical issues for the pharmaceutical industry	Elina Strade, Daina Kalnina, Joanna Kulczycka.	2020	Elsevier
Um sistema microcontrolado para o monitoramento on-line, in situ e remoto de pH, condutividade e temperatura de águas	Renato Sousa Lima, Vagner Bezerra dos Santos, Thiago Brito Guerreiro e Mário César Ugulino de Araújo.		Google Acadêmico
Consumo de água em	Marcelo Cruz Martins Giacchetti;	2017	Google

indústrias: Enfrentando a escassez	Alexandre De Oliveira e Aguiar; Pedro Luiz Côrtes.		Acadêmico
Avaliação do emprego da radiação ultravioleta na desinfecção de esgoto sanitário	Alex Moura de Souza Aguiar, Maria De Lourdes Fernandes Neto, Ludmila Ladeira Alves De Brito, Antonio Alves Dos Reis, Patrícia Maria Ribeiro Machado, Alexandra Fátima Saraiva Soares, Maria Berenice Cardoso Martins Vieira, Marcelo Libânio.	2012	CAPES
Indústria Farmacêutica no Brasil: Evolução Histórica, Capacitação Competitiva e Políticas Industriais.	Rafaela Cristina, Pereira Silva, Thiago Caliari.	2016	CAPES
Transformações recentes da indústria farmacêutica: Um exame da experiência mundial e Brasileira no século XXI	George E. M. Kornis, Maria Helena Braga, Patrícia A. Baumgratz de Paula.	2014	CAPES

Fonte: elaborado pelos autores, 2021.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir, são apresentadas individualmente os resultados e discussões referentes a cada tópico, tomando em consideração os textos sobre qual foram feitas as análises.

1.7. A QUALIDADE DE ÁGUA EMPREGADA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Conforme GADIPELLY *et al.* (2014), a água é uma matéria-prima de extrema relevância na indústria farmacêutica, uma vez que tem influência direta no processo

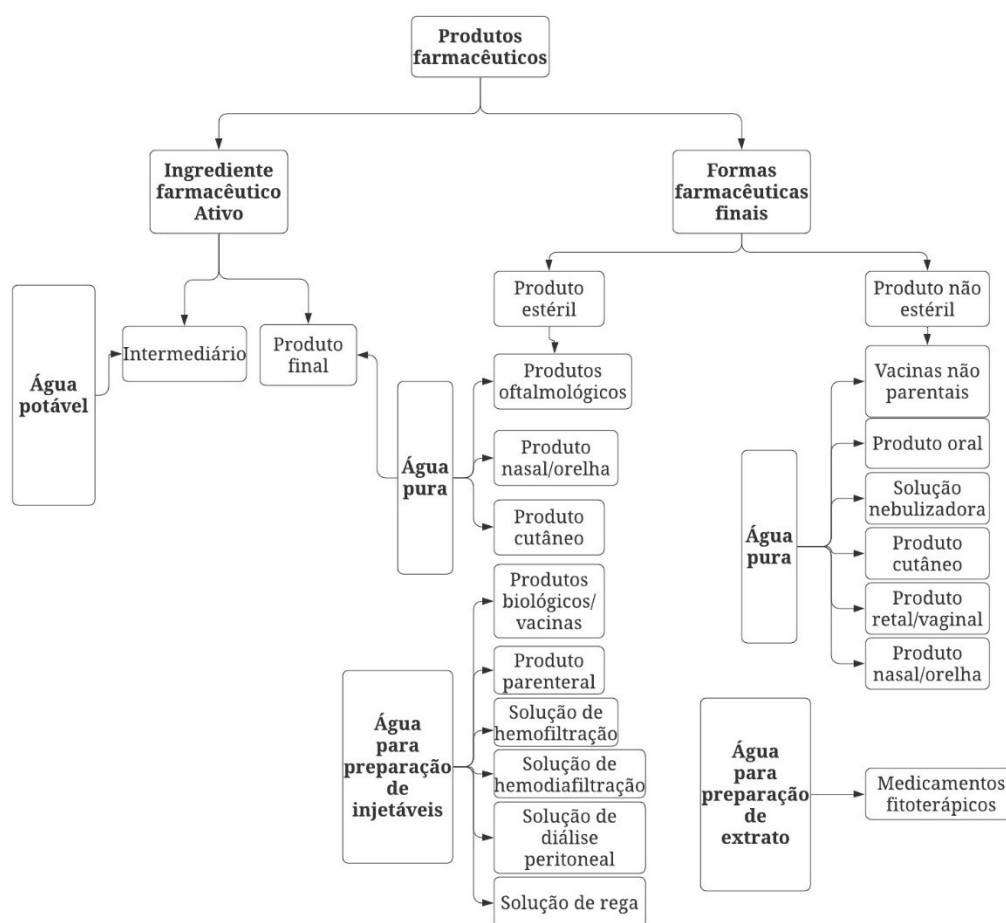
produtivo. Desse modo, ela deve estar disponível em qualidade adequada para satisfazer as necessidades de produção, considerando que as diversas etapas do processo produtivo podem requerer água com variados graus de qualidade.

Na indústria farmacêutica a água é amplamente empregada como matéria-prima, ingrediente, reagente analítico, ou solvente nas formulações e nos princípios ativos. Em cada uma dessas aplicações, a qualidade da água exigida deve ser mantida para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos produzidos, quer seja nas formulações para humanos quanto para animais.

As qualidades da água do processo vão depender da formulação e da via de administração das doses a ser produzidas com também da fase do processo em questão (STRADE; KALNINA; KULCZYCKA, 2020).

Há diferentes tipos de água, mas para o uso farmacêutico é caracterizada como: água potável, água reagente, água purificada, água ultrapurificada e água para injetáveis. Assim a eficácia do seu controle de qualidade é vital (SANITÁRIA, 2010). Na figura 3 está ilustrada onde água entra no processo de produção das diversas formas farmacêuticas, considerando as características de qualidade.

Figura 3 - Fluxograma da água do processo das formas farmacêuticas



Fonte: (STRADE; KALNINA; KULCZYCKA, 2020)

1.7.1. Água potável

A água potável é o ponto de partida essencial para o início das atividades de produção na indústria farmacêutica. Ela é empregada nas etapas de procedimentos de limpeza, nas utilidades, como fonte de obtenção das águas de alto grau de pureza e síntese de ingredientes intermediários. Por isso ela deve atender aos parâmetros físicos, químicos, microbiológicos e radioativos preestabelecidos pela portaria nº 5. Para assegurar a potabilidade da água deve ser feito o controle rigoroso dos parâmetros periodicamente (SANITÁRIA, 2010).

1.7.2. Água reagente

Na fase final de sínteses de ingredientes ativos e de excipientes é necessário a limpeza dos materiais e equipamentos, assim se faz uso da água reagente que é uma água que pode ser obtida a partir de processos de destilação simples, deionização, filtração ou

descloração. A água reagente de uso farmacêutico deve ter sua condutividade entre 1,0 a 5,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ com resistividade $> 0,2 \text{ M}\Omega\text{-cm}$ e carbono orgânico total (COT) $< 0,20 \text{ mg.L}^{-1}$ (SANITÁRIA, 2010).

1.7.3. Água purificada

A água purificada é empregada na produção de produtos medicinais que requerem o uso de água esterilizada e não esterilizada. Ela é obtida a partir de água potável ou água reagente que passa por um sistema de purificação. Os sistemas comumente empregados no âmbito das indústrias farmacêuticas são: destilação, troca iônica, osmose reversa, eletrodeionização, ultra filtração etc. Para esse tipo de água a indústria farmacêutica está devotando um controle particular ao aspecto de carbono orgânico total (COT), impurezas iônicas e a qualidade microbiológica da água purificada (PROFILE, 2018).

1.7.4. Água ultrapurificada

Na produção de fármacos e para certas aplicações em laboratórios, diluição de substâncias, ensaios, limpezas de equipamentos e utensílios que entrem diretamente em contato com o produto, devem ser empregadas uma água de alto grau de pureza. Para essa finalidade, é produzido uma água ultrapura que possui baixa concentração iônica, baixa carga microbiana e baixo nível de COT. As principais características comumente monitoradas são: condutividade (0,55 a 01 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C), resistividade $> 18,0 \text{ M}\Omega\text{-cm}$, COT $< 0,05 \text{ mg. L}^{-1}$, endotoxina $< 0,03 \text{ UI de endotoxina.mL}^{-1}$. Este tipo de água permite alcançar resultados analíticos mais preciso. A indústria farmacêutica está monitorando constantemente esse tipo de água pois ela mesma é empregada para garantir o controle de qualidade dos produtos obtidos e as regras de boas práticas de fabricação (SANITÁRIA, 2010).

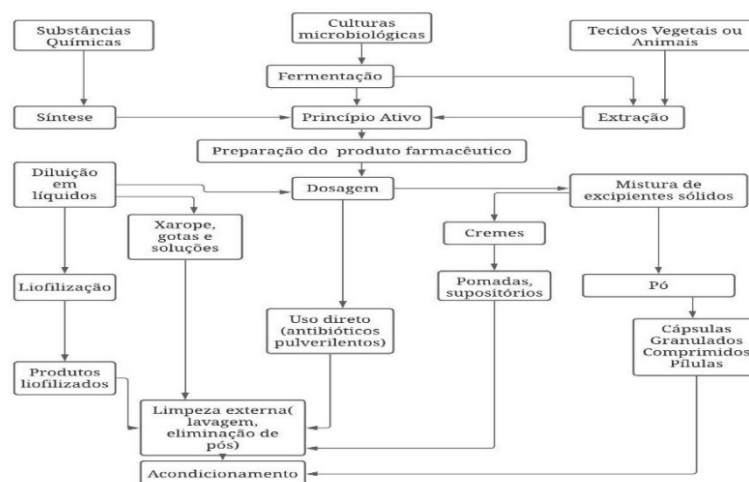
1.7.5. Água para injetáveis

A água para injetáveis (API) é utilizado como excipiente na preparação de produtos parentais, princípios ativos, produtos estéreis e outros que têm o controle de endotoxinas, limpeza de material de embalagem. Sabendo que certos contaminantes possuem tamanho físico menor que a água e que elas não são removidas pela osmose reversa (OR), assim a água para injetáveis é obtida por destilação que é considerada como a técnica mais robusta para essa finalidade. Ela também pode ser obtida por osmose reversa acoplada a outras técnicas tais como eletrodeionização, nanofiltração, ultrafiltração, tratamento

ultravioleta ou outras. A água para preparação de injetáveis é considerada a água de melhor qualidade encontrada nas indústrias farmacêuticas, por isso a sua qualidade é considerada crítica dado o seu impacto direto na qualidade e segurança dos medicamentos (SANITÁRIA, 2010).

1.8. FLUXO DE PRODUÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A produção de medicamento é realizada sob demanda do setor de planejamento das indústrias. Embora as indústrias farmacêuticas sejam numerosas, elas têm características comuns quanto aos seus processos de produção. A figura 4 abaixo apresenta uma representação esquemática do fluxo de produção das formas farmacêuticas sólidas, semissólidas, líquidas, antibióticas e injetáveis.

Figura 4 - Fluxo de produção genérica da indústria farmacêutica

Fonte: Adaptado de (Anastas, 1983)

Cada forma farmacêutica descrita na Figura 4 necessita de um tipo de água, conforme explicação detalhada na Figura 3. Quando a água é utilizada com finalidade de limpeza externa, eliminação de pó, pode ser empregada a água potável. No entanto, para a água usada na limpeza de equipamentos, produção de princípio ativo, de antibióticos, das formas farmacêuticas sólidas, semissólidas, líquidas, deve ser empregada água purificada. Por outro lado, a água para injetáveis precisa atender os padrões de maior grau de pureza.

De modo geral, para cada tipo de água empregada na produção de fármacos, é definido um conjunto de parâmetros a ser obrigatoriamente respeitado para garantir a qualidade dos produtos. Nas Tabelas 4 a 6 são apresentados os parâmetros de qualidade para a água purificada, água para preparação de injetáveis e água ultrapurificada, respectivamente.

Tabela 4 - Água purificada

Parâmetro	Unidade	USP XXIV	Farmacopeia Europa
COT	ppb	500	500
Condutividade	$\mu\text{S}/\text{cm}@20^{\circ}\text{C}$	-	≤ 4.3
Condutividade	$\mu\text{S}/\text{cm}@25^{\circ}\text{C}$	≤ 1.3	-
Nitrato (NO_3)	ppm	-	≤ 0.2
Metais pesados	ppm	-	≤ 0.1
Micróbios	CFU/ml	≤ 100	≤ 100

Fonte: (PERMO, 2008)

Tabela 5 - Água para preparação de injetáveis

Parâmetro	Unidade	USP XXIV	Farmacopeia Europa
COT	ppb	500	500
Condutividade	$\mu\text{S}/\text{cm}@20^{\circ}\text{C}$	-	≤ 1.1
Condutividade	$\mu\text{S}/\text{cm}@25^{\circ}\text{C}$	≤ 1.3	-
Resíduos secos	%	-	≤ 0.01
Nitrato (NO_3)	ppm	-	≤ 0.2
Metais pesados	ppm	-	≤ 0.1
Micróbios	CFU/100ml	≤ 10	≤ 10
Endotoxinas	EU/ml	≤ 0.25	≤ 0.25

Fonte: (PERMO, 2008)

Tabela 6 - Água ultrapurificada

Parâmetro	Unidade	USP XXIV	Farmacopeia Europeia
COT	ppb	Sem padrão de comparação	500
Condutividade	$\mu\text{S}/\text{cm}@20^{\circ}\text{C}$	Sem padrão de comparação	≤ 1.1
Micróbios	CFU/100ml	Sem padrão de comparação	≤ 10
Endotoxinas	EU/ml	Sem padrão de comparação	≤ 0.25

Fonte:(PERMO, 2008)

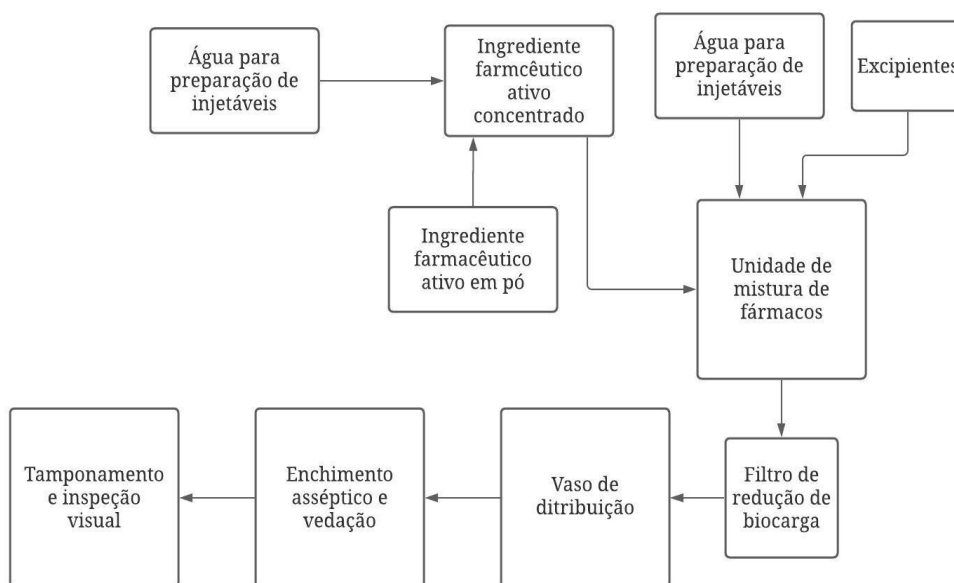
Conforme apresentado nas Tabelas 4 a 6, os tipos de água apresentam critérios de qualidade diferente quanto as farmacopeias Americana XXIV (USP XXIV) e Europeia. Comparando os três tipos de água pode ser observado que a água para preparação de injetáveis tem mais critérios a serem respeitados do que as outras duas. O que nos permite inferir que este tipo de água é extremamente importante na eficiência dos fármacos parenterais.

1.8.1. Produção de fármacos parenterais

Os fármacos injetáveis são diferentes das outras formas farmacêuticas porque este tipo de medicamento é injetado diretamente por via intravenosa, subcutânea, intradérmica e intramuscular nos tecidos humanos ou animais. A produção destes foi sempre uma preocupação para as indústrias farmacêuticas, pois as técnicas de produção nunca foram seguras devido ao pouco conhecimento sobre os microrganismos e as limitações das técnicas de esterilização por calor ou a vapor. Graças aos avanços tecnológicos, a produção dos fármacos injetáveis tornou-se segura (NORTHEAST BIOMANUFACTURING CENTER AND COLLABORATIVE, 2012).

A produção de medicamento de uso parental cresceu muito no mundo. Este tipo de produção é monitorado devido a sua importância, por isso as indústrias farmacêuticas fazem uso das boas práticas de fabricação para assegurar que esse medicamento seja produzido dentro dos padrões de qualidade exigidos. Esses fármacos são considerados únicos, dados os seguintes critérios: todos os produtos devem ser estéreis, isento de endotoxinas (contaminação pirogênicas), isento de materiais visíveis, isotônicos, estáveis quimicamente, fisicamente e microbiologicamente, fora de alcance de contaminação por partículas visíveis, devem ser compatíveis com outros diluentes e com fármacos coadministrados. O seu processo de obtenção é apresentado na Figura 5 (AKERS, 2013).

Figura 5 - Processo de fabricação de medicamentos parenterais



Fonte: Adaptado de (SIMLER; THOME, 2018)

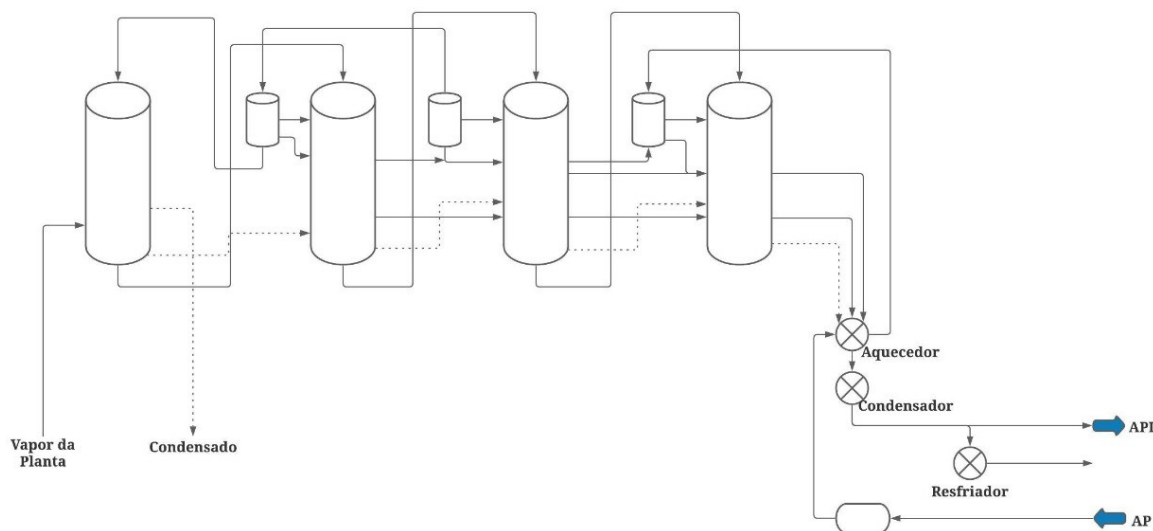
Conforme apresentado na figura acima, o processo de obtenção de fármacos parenterais consiste na mistura de ingrediente farmacêutico ativo, excipiente de formulação e água para preparação de injetáveis. A solução obtida passa por um filtro de redução de biocarga para remoção de microrganismos. Esta mesma, antes de passar pela etapa de envasamento, sofre um processo de esterilização através de filtro. Também, a solução pode passar por um processo de liofilização. Uma atenção especial é dada a água empregada neste processo por ser de extrema relevância na qualidade dos fármacos obtidos (SIMLER; THOME, 2018).

1.8.2. Água de preparação de injetáveis

Os injetáveis são soluções, emulsões ou suspensões estéreis preparadas por dissolução, emulsificação ou dispersão das substâncias ativas de excipientes, num líquido não aquoso estéril, em água para preparações injetáveis ou numa mistura dos dois líquidos. Sabendo que a água é o líquido mais abundante no corpo humano, ela é o veículo mais empregado na preparação de injetáveis, assim ela deve responder a certas especificidades e sua obtenção na maioria dos casos é para destilação. Mas ela pode também ser obtida a partir de água que já beneficia de outros processos. Por exemplo a água desmineralizada através de resinas trocadores de íons origina uma água destilada de alta qualidade. Em certos casos é feito a bidestilação para obter maior grau de pureza.

As variáveis monitorados para a produção de água para injetáveis são: controle de endotoxinas, contagem microbiológica $< 10\text{UFC}/100\text{mL}$, COT $< 0,5\text{mg.L}^{-1}$, apirogênica, ausência de metais, pH próxima da neutralidade ($6 < \text{pH} < 7$) e relativamente estéril. Na Figura 6 abaixo está ilustrado o processo de obtenção da água para preparações de injetáveis por destilação múltipla (PRISTA *et al.*, 1996).

Figura 6 - Fluxograma de produção de água para medicamentos injetáveis



Fonte: Adaptado de (MATTILE; PARKKA, 2016)

A água para preparação de injetáveis (API), conforme apresentado na Figura 6 é obtida usando a água pura como fonte de alimentação. Ela é aquecida e transferida nas colunas de destilação em série. No final do ciclo de destilação é obtida a água com característica desejada pelos processos de produção de fármacos parenterais.

1.9. VOLUME DE ÁGUA USADA NA PRODUÇÃO FARMACÊUTICA

De modo geral, as indústrias são aquelas que mais consomem água no mundo. Um ramo das indústrias que merece uma atenção especial em respeito a este assunto é o ramo das indústrias farmacêuticas. Ela está entre as atividades de maior consumo de água, visto que, além de consumir água diretamente como ingrediente na preparação das formas farmacêuticas, ela é consumida também, na limpeza de máquinas, equipamentos e pisos.

Mesmo considerando a elevada importância da água no setor de produção de fármacos, pouca informação está disponibilizada no que tange ao volume de água consumido anualmente por este setor produtivo. Conforme Strade; Kalnina; Kulczycka (2020), as indústrias farmacêuticas consomem em média, 7000m³ de água de alta pureza por ano. Tal informação corrobora a importância da água nas indústrias farmacêuticas destacando que seu controle deve ser primordial pelos setores onde será empregada, a fim de garantir a qualidade dos produtos obtidos.

1.10. CUSTO DO TRATAMENTO DE ÁGUA

Conforme MIERZWA *et al.*, (2008), para a implementação de uma unidade piloto de um sistema de tratamento de água por ultrafiltração com capacidade de 100L/s, foram determinados os custos dos componentes da unidade de tratamento, como: membranas, vasos de pressão, bombas de alta pressão, pré-filtros de areia, estrutura metálica, instrumentação e controle, sistema de dosagem de cloro, sistema de limpeza química. Na tabela 7 são apresentados os custos de implantação de um sistema de purificação de água.

Tabela 7 - Custo de implantação de um sistema de tratamento de água por ultrafiltração

Componentes	Custo R\$
Membranas	1 134.000,00
Vasos de pressão	227.430,00
Bombas de alta pressão	129.000,00
Pré-filtros de areias	38.655,00
Estrutura metálica	21.000,00
Instrumentação e controle	159.000,00
Sistema de dosagem de cloro	66.885,00
Sistema de limpeza química	160.062,08
Subtotal	1.936.032,08

Fonte: Adaptado de (MIERZWA *et al.*, 2008)

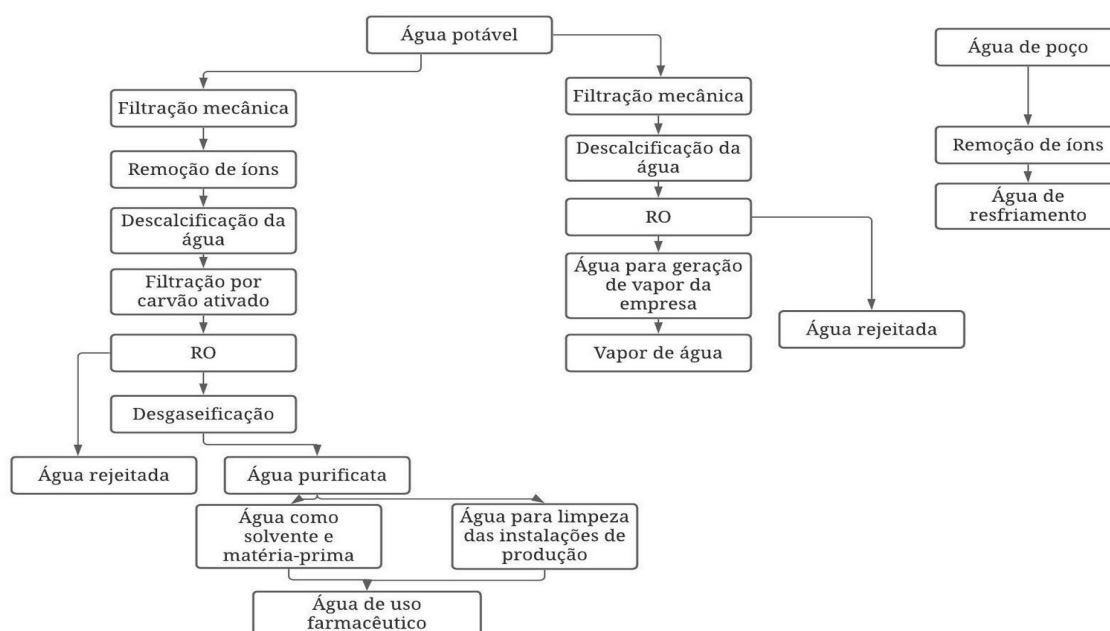
A partir dos valores relacionados na Tabela 7, é possível inferir o custo da implantação de um sistema de obtenção de água pura. Considerando a complexidade e o rigor imposto pelas legislações para a qualidade dos tipos de água a serem empregadas na produção de fármacos, os seus sistemas de tratamento de água em geral demandam custos elevados. Tendo em conta estes detalhes a água tratada proveniente de tais sistemas é obrigada a ser mantida em qualidade adequada e contínua a fim de minimizar riscos e déficits.

1.11. TECNOLOGIA FABRIL

As tecnologias empregadas na obtenção da água utilizada na produção de fármacos variam de uma indústria para outra. De modo geral, as técnicas comumente empregadas são: troca iônica, pré-filtração, adsorção por carvão vegetal ativado, tratamento com aditivos químicos, deionização e eletroionização contínua, microfiltração, ultrafiltração, radiação ultravioleta (UV), destilação, osmose reversa (OR), etc. Dentre estes métodos, os

mais comuns e confiáveis são a troca iônica, osmose reversa, a ultrafiltração e a destilação. Para obtenção de água purificada, os processos de tratamento empregados são a troca iônica, a osmose reversa e a ultrafiltração. Mas para a água para injetáveis se emprega a destilação ou outro método de tecnologia superior. Abaixo, na Figura 7 está apresentado o fluxograma das tecnologias de obtenção da água dentro das indústrias farmacêuticas (STRADE; KALNINA; KULCZYCKA, 2020).

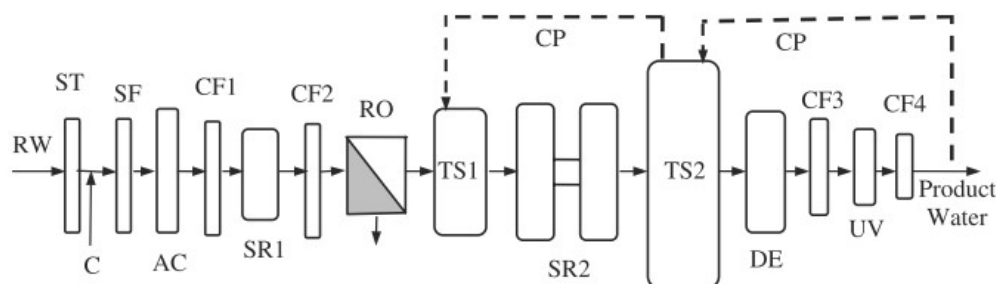
Figura 7 - Tecnologia de obtenção da água pura na indústria farmacêutica



Fonte: Adaptado de (STRADE; KALNINA; KULCZYCKA, 2020)

A produção de água por osmose reversa é um dos procedimentos mais comuns de tratamento atual considerando que as membranas constituem a principal inovação tecnológica de tratamento de água. Essa técnica é considerada ideal para aplicação industrial por promover a remoção de sais minerais e micro poluentes orgânicos permitindo a obtenção de uma água ultrapura, conforme os requisitos estipulados pela farmacopeias e órgãos de vigilância sanitária. O fenômeno osmótico é nada mais que um fenômeno físico-químico de separação de líquidos por membranas. A osmose reversa consiste na aplicação de uma pressão mecânica superior à pressão osmótica conduzindo a obtenção de permeado isento de sais, vírus, bactérias, fungos. Na figura 8 abaixo está apresentado um sistema completo de obtenção de água pura empregando o tratamento por deionização e osmose reversa (BELKACEM *et al.*, 2008).

Figura 8- Sistema de tratamento de água



Fonte: (BELKACEM *et al.*, 2008).

Para obtenção da água purificada, conforme ilustrado na Figura 8 acima, a água de alimentação no tanque de armazenamento (ST) passa por processo de desinfecção, que consiste em injeção de hipoclorito de sódio com agente desinfetante e por um conjunto de etapas de filtração para remoção de partículas sólidas como respectivamente: filtro de areia (SF), filtro de carvão ativado (AC), filtro de microfiltração (CF1), um descalcificador (SR1) seguido de um filtro de microfiltração. O fluxo de água pré-traçada alimenta a membrana de osmose reversa (RO). O permeado resultante do processo de osmose reversa é armazenado num tanque (ST1). Em seguida a água armazenada passa num descalcificador (SR2). Após a etapa de descalcificação, a água é armazenada em tanque (TS2). O processo é finalizado por etapas de processamento que inclui um deionizador (DE), uma etapa de microfiltração (CF3), um gerador ultravioleta e uma última etapa de microfiltração.

1.11.1. Problemática da qualidade da água de processo

Conforme estipulado pela farmacopeia brasileira, os sistemas de tratamento de água devem ser devidamente controlados pois elas podem ser uma fonte de contaminação. Por exemplo num sistema de produção de água ultrapura por osmose reversa é comum encontrar problemas relacionados com as incrustações (fouling) que podem acarretar a passagem de sais tais como cálcio e magnésio no fluxo do permeado. O pH e a diferencial de pressão são fatores que podem também comprometer o sistema de tratamento. Por outro lado, é importante ressaltar a problemática dos biofilmes formados pelos agentes químicos utilizados nos processos de limpeza.

Embora um sistema possa estar produzindo água de boa qualidade é necessário garantir o controle contínuo da água produzida, pois certos aparelhos tais como os aparelhos de termo compressão onde a temperatura da água destilada é mais baixa do que o sistema clássico pode acarretar a introdução de germes por aspiração do ar ambiente. Um fato que explica a presença de fungos e bactérias aeróbicas nas águas destiladas. Caso, a qualidade da água não corresponda aos requisitos preestabelecidos pode haver perda ou atenuação da ação terapêutica ou problema de intoxicação (MOURA *et al.*, 2008).

1.12. CONTROLE DE QUALIDADE DA ÁGUA DE PROCESSO

Conforme experiência realizada na indústria Grindeks, foi observado a necessidade de manutenção contínua dos sistemas de tratamento da água, a fim de evitar proliferação microbiana e a recontaminação desta. Para isso as boas práticas de fabricação em conjunto com as farmacopeias estabelecem procedimento padrões de validação dos sistemas de estocagem, sanitização e distribuição da água pura (STRADE; KALNINA; KULCZYCKA, 2020).

O controle de qualidade da água é fundamental para o desempenho das atividades de produção, segundo as normas de boas práticas de fabricação. Por isso foi estabelecido um conjunto de procedimentos operacionais visando garantir a qualidade de produção dos diversos tipos de água de uso farmacêutico através de um processo de validação (SANITÁRIA, 2010).

Tais procedimentos devem prever o controle do sistema de produção de água pura incluindo a descrição do sistema em si, definir os requisitos necessários para as rotinas de manutenção, prever os procedimentos para os testes, a metodologia de análise a ser aplicada e a frequência de realização dos testes. Também devem ser estabelecidos níveis de alertas e ações a serem tomadas em função de carga microbiana detectada na água após os testes (PROFILE, 2018).

Após a instalação do sistema, deve-se averiguar se ele está produzindo água de ótima qualidade através de coleta de dados. Esse monitoramento da qualidade requer teste de rotina diária no ponto de uso ou semanais em todos os pontos de uso. Para manter a fiabilidade da purificação de água de processo, armazenamento e dos sistemas de distribuição o monitoramento pode ser realizado em 3 fases: uma fase de coleta de dados diárias ou semanais após instalação do sistema para avaliar a robustez do sistema em produzir,

armazenar e distribuir a água de qualidade adequada. Uma segunda fase que consiste em demonstrar que o sistema está produzindo de forma contínua a água na qualidade desejada e a última de demonstração de concordância de funcionamento do sistema em correlação aos parâmetros preestabelecidos. Nesta etapa a água é monitorada de forma permanente durante 12 meses afim de demonstrar a consistência do sistema a produzir os tipos de água de processo em conformidade com os padrões (SANITÁRIA, 2010).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A água é um elemento fundamental para a indústria farmacêutica, visto que é empregada como ingrediente de produção, agente de limpeza dos equipamentos, e nas utilidades como fonte de resfriamento e aquecimento. Em virtude da importância da água nos processos de produção das diversas formas farmacêuticas e por saber que ela pode ser fonte de contaminação, se torna imprescindível garantir a qualidade dos tipos de água como: água potável, água reagente, água pura, água ultrapura, água para preparação dos injetáveis, empregados nos processos de produção destinados aos seres humanos e aos animais domésticos. Essa garantia tão necessária pode ser obtida através de um conjunto de processos de controle contínuo dos parâmetros físico-químicos e microbiológicos que devem estar em conformidade com as boas práticas de fabricação e dentro dos limites estabelecidos na farmacopeia brasileira.

8. REFERÊNCIAS

AKERS, M. J. Parenteral Preparations (Remington: Essentials of Pharmaceutics). *Remington: Essentials of Pharmaceutics*, p. 495–532, 2013.

AWAD, Mohammed; WANG, Hongtao; LI, Fengting. Preliminary Study on Combined Use of Moringa Seeds Extract and PAC for Water Treatment. **Research Journal Of Recent Sciences**, China, v. 2, n. 8, p.52-55, 24 mar. 2013.

BELKACEM, M. *et al.* Water produce for pharmaceutical industry: role of reverse osmosis stage. *Desalination*, v. 221, n. 1–3, p. 298–302, 2008.

BERNARDO, Luiz di; DANTAS, Angela di Bernardo; VOLTAN, Paulo Eduardo Nogueira. **Tratabilidade de água e dos resíduos gerados em estações de tratamento de água**. São Carlos: Ldibe, 2011. 454 p.

BRASIL. Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. *Ministério da Saúde*, artigo importante, p. 926, 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/29/PRC-5-Portaria-de-Consolida----o-n---5--de-28-de-setembro-de-2017.pdf>>.

CARDOZO, P. C. Requalificação De Performance Do Sistema De Água em uma indústria farmacêutica. p. 70, 2017.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. *Caderno de Farmácia*, v. 16, n. 1, p. 13–20, 2000.

DIHANG, Moise Desire. **MECANISMES DE COAGULATION ET DE FLOCCULATION DE SUSPENSIONS D'ARGILES DILUEES RENCONTREES EN TRAITEMENT DES EAUX**. 2007. 157 f. Tese (Doutorado) - Curso de Génie Des Procédés Et de L'environnement, Université Paul Sabatier, Toulouse Iii, 2007.

GADIPELLY, C. *et al.* Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, v. 53, n. 29, p. 11571–11592, 2014.

GARDUÑO VERA, R. Biblioteca digital. *Investigación bibliotecológica*, v. 19, n. 38, p. 202–209, 2005.

GUILLAUME, Y. *et al.* Responding to cholera in Haiti: Implications for the national plan to eliminate cholera by 2022. *Journal of Infectious Diseases*, v. 218, n. Suppl 3, p. S167–S170, 2018.

HEALTH, O.; CONTROLS, H.; OPERATIONS, O. C. T. Mazen Anastas,. 1983.

HELLER, Léo; PÁDUA, Valter Lúcio de. **Abastecimento de água para consumo humano**. 2. ed. Belo Horizonte: UFMG, 2010. 428 p.

INTERFARMA. Guia 2019. *Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa*, p. 1–38,

2019.

KORNIS, G. E. M.; BRAGA, M. H.; DE PAULA, P. A. B. Transformações recentes da indústria farmacêutica: Um exame da experiência mundial e Brasileira no século XXI. *Physis*, v. 24, n. 3, p. 885–908, 2014.

LEMOS, M. B. P. . Indústria farmacêutica, propriedade intelectual e acesso a medicamentos:dilemas e perspectivas. p. 229, 2008.

LIBÂNIO, Marcelo. **Fundamentos de qualidade e tratamento de água**. 3. ed. Campinas: átomo, 2010. 494 p.

LIMA, Guilherme Julio de Abreu. **USO DE POLÍMERO NATURAL DO QUIABO COMO AUXILIAR DE FLOCULAÇÃO E FILTRAÇÃO EM TRATAMENTO DE ÁGUA E ESGOTO**. 2007. 154 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Ambiental, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

LIMA, J. P. R.; CAVALCANTI FILHO, P. F. Indústria farmacêutica: A evolução recente no Brasil e o caso de Pernambuco. *Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos*, v. 1, n. 1, 2007. Disponível em:
<<http://www.revistaaber.com.br/index.php/aber/article/viewFile/14/16>>.

LUTEBARK, M. Conhecendo o Processo Produtivo de Sólidos , Líquidos e Granulação na Indústria Farmacêutica. p. 30, 2010. Disponível em: <http://www.univasf.edu.br/~castro.silva/disciplinas/MAN/apostila_senai.pdf>.

MATTILE, Juha; PARKKA, Mika. **Design Considerations for WFI Distillation Systems Part 1**. 2016. International Society for Pharmaceutical Engineering. Disponível em: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/design-considerations-wfi-distillation-systems-part-1>. Acesso em: 25 maio 2021.

MIERZWA, J. C. *et al.* Tratamento de água para abastecimento público por ultrafiltração: avaliação comparativa através dos custos diretos de implantação e operação com os sistemas convencional e convencional com carvão ativado. *Engenharia Sanitaria e Ambiental*, v. 13, n. 1, p. 78–87, 2008.

MORAES, R. Análise de conteúdo. *Revista Educação*, v. 22, n. 37, p. 7–32, 1999. Disponível em: <http://cliente.argo.com.br/~mgos/analise_de_conteudo_moraes.html>.

MOURA, J. P. . *et al.* Aplicações Do Processo De Osmose Reversa Para O Aproveitamento De Água Salobra Do Semi-Árido Nordeste. *Revista águas subterrâneas*, 2008. Disponível em: <<https://aguassubterraneas.abas.org/asubterraneas/article/view/23343/15435>>.

NORTHEAST BIOMANUFACTURING CENTER AND COLLABORATIVE. Development and Manufacturing of Parenteral Drug Products Unit. *Introduction to Biomanufacturing*, 2012.

PERMO. L' Eau Dans L'Industrie Pharmaceutique Et Cosmétique. 2008. Disponível em: <https://international-bwt.fr/IMG/pdf/l_eau_dans_l_industrie_pharma.pdf>.

PRADILLO, B. Parámetros de control del agua potable. **iagua**, Septiembre 2016. Disponível em: <<http://www.iagua.es/blogs/beatriz-pradillo/parametros-control-agua-potable>>.

PRISTA, Luís Vasco Nogueira; ALVES, António Correio; MORGADO, Rui Manuel Ramos. *Teconologia Farmacêutica*. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. 2257 p.

PROFILE, S. E. E. Design , Qualification , and. n. July, 2018.

RICHTER, Carlos A.; NETTO, José M. de Azevedo. **Tratamento de água: tecnologia utilizada**. São Paulo: Blucher, 1991. 322 p.

SANITÁRIA, A. N. D. V. Farmacopeia Brasileira. *Farmacopeia Brasileira, 5ª edição*, v. 1, p. 112, 2010.

Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boas práticas no abastecimento de água: Procedimentos para a minimização de riscos à saúde**. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: MS, 2006.

SILVA, R.; CALIARI, T. Indústria Farmacêutica no Brasil: Evolução Histórica, Capacitação Competitiva e Políticas Industriais. *Revista Economia Ensaios*, n. December 2016, 2016.

SINDUSFARMA. Indústria Farmacêutica no Brasil: memória iconográfica. p. 168, 2018. Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/Livro_Sindusfarma_85Anos.pdf>.

SIMLER, Robert; THOME, Brian. **ENDOTOXIN CONTROL STRATEGIES FOR PARENTERAL DRUG PRODUCT MANUFACTURING**. 2018. BioPharma Asia. Disponível em: <https://biopharma-asia.com/featured-article/endotoxin-control-strategies-for-parenteral-drug-product-manufacturing/>. Acesso em: 16 maio 2021.

SITTIG, M. *Pharmaceutical manufacturing encyclopedia*. v. (I-XVIII+7, 1979).

SOUZA, J. B. *et al.* Avaliação do emprego da radiação ultravioleta na desinfecção de esgoto sanitário. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas*, v. 32, n. 2, p. 117–126, 2012.

STRADE, E.; KALNINA, D.; KULCZYCKA, J. Water efficiency and safe re-use of different grades of water - Topical issues for the pharmaceutical industry. *Water Resources and Industry*, v. 24, n. June, p. 100132, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.wri.2020.100132>>.

TIET, A. Consumo de água em indústrias : Enfrentando a escassez. 2017.

VALVERDE, Karina Cardoso. **AValiação DO PROCESSO DE TRATAMENTO DE ÁGUA UTILIZANDO A ASSOCIAÇÃO DO COAGULANTE NATURAL Moringa oleifera LAM E COAGULANTES QUÍMICOS**. 2014. 185 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2014.

ANEXOS

Anexo 1- Padrão microbiológico da água para consumo humano

Tipo de água		Parâmetro	VMP(1)
Água para consumo humano		Escherichia coli(2)	Ausência em 100 mL
Água tratada	Na saída do tratamento	Coliformes totais (3)	Ausência em 100 mL
	No sistema de distribuição (reservatórios e rede)	Escherichia coli	Ausência em 100 mL
		Sistemas ou soluções alternativas coletivas que abastecem menos de 20.000 habitantes	Apenas uma amostra, entre as amostras examinadas no mês, poderá apresentar resultado positivo
		Sistemas ou soluções alternativas coletivas que abastecem a partir de 20.000 habitantes	Ausência em 100 mL em 95% das amostras examinadas no mês.

Anexo 2- Padrão de potabilidade para substâncias químicas que representam

Parâmetro	CAS(1)	Unidade	VMP(2)
INORGÂNICAS			
Antimônio	7440-36-0	mg/L	0,005
Arsênio	7440-38-2	mg/L	0,01
Bário	7440-39-3	mg/L	0,7
Cádmio	7440-43-9	mg/L	0,005
Chumbo	7439-92-1	mg/L	0,01
Cianeto	57-12-5	mg/L	0,07
Cobre	7440-50-8	mg/L	2
Cromo	7440-47-3	mg/L	0,05
Fluoreto	7782-41-4	mg/L	1,5
Mercúrio	7439-97-6	mg/L	0,001
Níquel	7440-02-0	mg/L	0,07
Nitrato (como N)	14797-55-8	mg/L	10
Nitrito (como N)	14797-65-0	mg/L	1
Selênio	7782-49-2	mg/L	0,01
Urânio	7440-61-1	mg/L	0,03

riscos à saúde

Anexo 3- Padrão de radioatividade da água para consumo humano

Parâmetro(1)	Unidade	VMP
Rádio-226	Bq/L	1
Rádio-228	Bq/L	0,1

Anexo 4- Padrão organoléptico de potabilidade

Parâmetro	CAS	Unidade	VMP ⁽¹⁾
Alumínio	7429-90-5	mg/L	0,2
Amônia (como NH ₃)	7664-41-7	mg/L	1,5
Cloreto	16887-00-6	mg/L	250
Cor Aparente ⁽²⁾		uH	15
1,2 diclorobenzeno	95-50-1	mg/L	0,01
1,4 diclorobenzeno	106-46-7	mg/L	0,03
Dureza total		mg/L	500
Etilbenzeno	100-41-4	mg/L	0,2
Ferro	7439-89-6	mg/L	0,3
Gosto e odor ⁽³⁾		Intensidade	6
Manganês	7439-96-5	mg/L	0,1
Monoclorobenzeno	108-90-7	mg/L	0,12
Sódio	7440-23-5	mg/L	200
Sólidos dissolvidos totais		mg/L	1000
Sulfato	14808-79-8	mg/L	250
Sulfeto de hidrogênio	7783-06-4	mg/L	0,1
Surfactantes (como LAS)		mg/L	0,5
Tolueno	108-88-3	mg/L	0,17
Turbidez ⁽⁴⁾		uT	5
Zinco	7440-66-6	mg/L	5
Xilenos	1330-20-7	mg/L	0,3